

Farmakoterapija bolezni ščitnice

Aljaž Sočan, Tanja Gmeiner Stopar, Sergej Hojker

1 Uvod

Ščitnica (*Glandula thyroidea*) je žleza z notranjim izločanjem (*endokrini žleza*), ki leži v vratu pred sapnikom. Je metuljaste oblike in sestoji iz mešičkov (foliklov), napolnjenih s koloidom. V foliklih sta, vezana na glikoprotein tiroglobulin (Tg), shranjena ščitnična hormona tiroksin (T_4) in trijodtironin (T_3). Za sintezo ščitničnih hormonov je neobhodno potreben jod, ki ga iz krvnega obtoka proti koncentracijskemu gradientu s pomočjo jodidne črpalke (Na/I simporter) aktivno kopičijo folikelske celice. V celicah s pomočjo ščitnične peroksidaze (TPO) poteka oksidacija jodida in jodiranje tirozilnih ostankov tiroglobulina. Nastala monojod- in dijodtirozin se nato, vezana na tiroglobulin, sklapijata v trijodtironin in tiroksin. V zadnji fazi lizosomske proteaze razrežejo tiroglobulin, pri čemer se sprostijo molekule ščitničnih hormonov, ki preko bazalne celične membrane preidejo v kri in se v veliki večini vežejo na plazemske proteine, največ na protein-vezajoči globulin (TBG), manj pa na prealbumin in albumin. Tkivom je dostopna samo nevezana frakcija hormonov. Za večino fizioloških učinkov na tkivih je odgovoren trijodtironin, ki večinoma (80%) nastaja v perifernih tkivih z dejodiranjem tiroksina.

Za zdravljenje hipotiroze uporabljamo nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni, hipertirozo pa glede na vzrok (avtonomno tkivo v ščitnici, avtoimunska bolezen) zdravimo najpogosteje bodisi z uporabo tirostatikov ali z uporabo radioaktivnega joda (^{131}I).

2 Jod in ščitnica

Normalna količina joda v telesu je 15 – 20 mg, od tega se ga 80% nahaja v ščitnici. Po zaužitju se jod v prebavnem traktu pretvori v jodidno obliko (I^-), v kateri se nato skoraj popolnoma absorbira iz prebavil. Manjši del (približno 10 - 15%) absorbiranega jodida se nakopiči v ščitnici, preostanek (85 – 90%) pa se prek ledvic izloči z urinom. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) naj bi odrasel človek dnevno zaužil 150 μg joda, nosečnice pa vsaj 200 μg . Med živili je največ joda v ribah in morskih sadežih. Ker je dnevni vnos joda le z živili premajhen, smo v Sloveniji v letu 1999 uvedli jodno profilakso v obliki jodirane kuhinjske soli (25 mg KI / kg soli). Rezultati najnovejših epidemioloških raziskav v Sloveniji kažejo, da je preskrba z jodom ustrezna. Zdrava ščitnica lahko brez škode prenese tudi 200-krat višji dnevni vnos od priporočenega, vendar je dolgotrajnejši vnos prekomernih količin joda za zdravje škodljiv (1,2).

Dolgotrajno pomanjkanje joda v hrani vodi do zmanjšane sinteze ščitničnih hormonov in posledično zvišane serumske koncentracije tirotropina (TSH), ki skupaj s številnimi rastnimi dejavniki, ki se avtokrino in parakrino izločajo v žlezah z malo jodida (insulin-like growth fac-

tor 1 (IGF-1), epidermal growth factor (EGF) in drugi), vodi do povečanja pretoka krvi skozi žlezo in rasti golše. Ključni dejavnik v pre-ventivi nastanka endemske golše je zadostna količina joda v hrani.

3 Hipotiroza

Hipotiroza lahko nastopi zaradi avtoimunskih motenj, odstranitve žleze, motenj v delovanju hipotalamusa ali hipofize, prirojene motnje v razvoju žleze ali prevelike količine joda v telesu in posledične blokade nastajanja ščitničnih hormonov. Najpomembnejši vzrok za nastanek hipotiroze je kronični avtoimunski tiroiditis (Hashimotov tiroiditis), pri katerem so prisotna protitelesa proti ščitnični peroksidazi (TPO) in tiroglobulinu (Tg). Pri Hashimotovem tiroiditisu so glede na stadij bolezni lahko izraženi simptomi, značilni za hipotirozo. Pri nekaterih bolnikih simptomi hipotiroze niso izraženi (bolnik je evtirotičen). Pri nekaterih bolnikih pa se v poteku bolezni pojavi hipertiroza, ki ji lahko sledi hipotiroza. Najhujša oblika hipotiroze se imenuje MIKSEDEM. Posledica nezdravljene hipotiroze, ki se razvije takoj po rojstvu zaradi motenj v razvoju žleze, je KRETENIZEM.

3.1 Zdravljenje hipotiroze

Za zdravljenje hipotiroze uporabljamo nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Komercialno so na voljo pripravki, ki vsebujejo natrijevo sol levotiroksina (L-tiroksin, $L-T_4$) ali / in natrijevo sol trijodtironina (liotironin, T_3). Zaradi dolgega razpolovnega časa v plazmi je zdravlilo izbora pri nadomestnem hormonskem zdravljenju **L-tiroksin**. L-tiroksin se absorbira v tankem črevesu. Absorpcija niha in ni popolna, običajno se absorbira 50 do 80 % apliciranega odmerka. Odstotek absorpcije je višji, če bolnik odmerek vzame na prazen želodec. Na absorpcijo L-tiroksina lahko vplivajo zdravila, kot so kalcij, sukralfat, holestiramin, pripravki, ki vsebujejo železo in aluminijev hidroksid (3,4). L-tiroksin se pretežno izloča skozi ledvica. Manjši del konjugiranega hormona (20%) se v nespremenjeni obliki izloča z blatom. S starostjo se delež izločenega L-tiroksina skozi ledvica zmanjšuje.

Zaradi krajšega razpolovnega časa v plazmi in posledične potrebe po pogostejšem odmerjanju in večjem nihanju plazemske koncentracije, se trijodtironin samostojno za zdravljenje ne uporablja več. V kombinaciji z L-tiroksinom (20% trijodtironina, 80% L-tiroksina) se **trijodtironin** včasih uporablja pri zdravljenju hipotiroze po radiojodnem zdravljenju basedovke, če je motena pretvorba L-tiroksina v trijodtironin. Absorpcija in izločanje sta podobna kot pri L-tiroksinu.

Dnevni odmerek nadomestnega zdravljenja z L-tiroksinom uravnava- mo na podlagi laboratorijskih določitev nivoja ščitničnih hormonov in TSH ter klinične slike bolnika. Razen pri novorojenčkih, kjer je pomem-

bno čim hitreje nadomestno zdravljenje, uvajamo zdravljenje z L-tiroksinom postopno. Postopno uvajanje terapije je potrebno zaradi povečane gostote receptorjev za ščitnične hormone v perifernih tkivih in posledične povečane občutljivosti tkiv na delovanje ščitničnih hormonov. Začenjamo z nizkim odmerkom (običajno 25 - 50 µg / dan) in ga postopoma zvišujemo, dokler ne dosežemo ustreznega nivoja ščitničnih hormonov in TSH v serumu. Posebna previdnost je potrebna pri starejših bolnikih, bolnikih s koronarno srčno boleznijo in pri bolnikih s hudo ali dolgotrajno hipotirozo, kjer se lahko odločimo za nižji začetni odmerek (12,5 µg / dan) in postopneje povečevanje odmerka (3). Pri nosečnicah se poveča koncentracija protein-vezajočega globulina, zato je pri nekaterih potrebno povečati odmerek L-tiroksina, vendar le ob predhodni laboratorijski določitvi nivoja ščitničnih hormonov in TSH v serumu (2).

Preveliki odmerki nadomestnega zdravljenja s ščitničnimi hormoni lahko povzročijo znake hipertiroze (iatrogena hipertiroza). Posledica je povečana resorpcija kostnine, kar lahko vodi do nastanka osteoporoze, poviša se verjetnost za napad angine pectoris, pojav aritmij, v skrajnem primeru lahko pride tudi do srčne odpovedi.

Pri hipotirotični krizi, ki lahko nastopi pri nezdravljenih bolnikih zdravimo z visokimi začetnimi odmerki, običajno 500 µg L-tiroksina intravensko prvi dan, nato 300 µg 2 do 3 dni, s čemer poskušamo hitro zapolniti povsem izpraznjene rezerve tiroksina v serumu. Nato nadaljujemo z vzdrževalnim zdravljenjem z L-tiroksinom.

4 Hipertiroza

Hipertiroza je stanje, ki nastane kot posledica učinkov zvišanih serumskih koncentracij ščitničnih hormonov.

4.1 Zdravljenje hipertiroze

Glede na vzrok (avtonomno tkivo v ščitnici, avtoimunska bolezen) hipertirozo običajno zdravimo z uporabo tirostatikov ali z uporabo radioaktivnega joda (¹³¹I). Za hipertirozo, ki je posledica avtonomnega tkiva v žlezi je zdravljenje izbora ¹³¹I. Za kirurški poseg se odločamo izjemoma, kadar je zaradi velikosti žleze, oteženo dihanje bolnika.

Avtoimunsko hipertirozo (bazedovko) in kronični avtoimunski tiroiditis zdravimo konzervativno s tirostatiki, ki zavirajo delovanje ščitnične peroksidaze. Začetni odmerek tirostatika postopoma znižujemo. Da se izognemo iatrogeni hipotirozi, vzdrževalnemu odmerku tirostatika dodajamo L-tiroksin. Zdravila odmerjamo glede na izmerjeni nivo ščitničnih hormonov in TSH v serumu. Bolnika zdravimo, dokler ne pride do remisije, pri 80 – 90% bolnikov običajno 9 - 15 mesecev. Kot kriterij za prekinitev zdravljenja nam služi normalizacija nivoja protiteles proti TSH (TSI). Verjetnost za recidiv bolezni je po enem letu 50%, verjetnost pojava endokrine orbitopatije pa ob vsaki ponovitvi bolezni narašča. Zato je v primeru recidiva bolezni zdravljenje izbora ¹³¹I. Operativni poseg je zaradi zelo dobre prekrvavitve žleze in možnih zapletov (prerezan n. Recurens, hipoparatiroidizem) manj priporočljiv.

4.1.1 Tioureleni (tioamidi): tiamazol, propiltiouracil

Zavirajo sintezo ščitničnih hormonov in posledično njihovo izločanje. S tirozinskimi ostanki na Tg kot substrat tekmujejo za kompleks peroksidaze in joda. Posledično zavirajo jodiranje tirozinskih ostankov

na Tg. Propiltiouracil dodatno zavira tudi dejodiniranje L-tiroksina v trijodtironin v perifernih tkivih (4). Klinični odziv na zdravljenje s tioureleni se zaradi dolgega razpolovnega časa L-tiroksina v plazmi (6 - 7 dni) in velikih zalog hormonov, popolnoma izrazi šele po nekaj tednih. Učinek propiltiouracila zaradi dodatnega delovanja na dejodiniranje L-tiroksina v trijodtironin v perifernih tkivih nastopi hitreje, krajši pa je tudi njegov razpolovni čas v plazmi (75 minut) (4).

Tioureleni se dajejo peroralno. Tiamazol se med absorpcijo v telesu hitro pretvori v aktivni metabolit metimazol. Razpolovni čas metimazola v plazmi je 5 – 13 ur (5). Tako metimazol kot propiltiouracil prehajata placento, pojavljata pa se tudi v materinem mleku. Količina propiltiouracila v mleku je zaradi večjega deleža vezave na plazemske beljakovine nižja. Propiltiouracil je v obdobju dojenja tirostatik izbire, saj ima v primerjavi s tiamazolom šibkejši učinek in se ga v mleko manj izloči. Novorojenčka je zaradi možnosti neonatalne hipotiroze priporočeno opazovati. Pri bolnikih, pri katerih se pojavljajo preobčutljivostne reakcije na tiamazol, uporabljamo za zdravljenje propiltiouracil.

Tiourelene uporabljamo še pri pripravi bolnika na operacijo bazedovke. Nikoli jih ne uporabljamo skupaj z radioaktivnim jodom (¹³¹I), temveč zdravljenje z njimi prekinemo vsaj tri dni pred zdravljenjem z radioaktivnim jodom. Začetni odmerek propiltiouracila je običajno 100 mg vsakih 8 ur. Kadar so za zdravljenje potrebni odmerki višji od 300 mg dnevno, lahko interval odmerjanja skrajšamo na 4 do 6 ur (5). Tiamazol zaradi daljšega razpolovnega časa v plazmi običajno odmerjamo 10 – 20 mg dvakrat dnevno v začetni fazi, nato odmerek postopno znižujemo. Začetni dnevni odmerek tiamazola pri otrocih je običajno 0,4 mg / kg na dan, vzdrževalni odmerek pa je običajno polovica tega odmerka (5).

Med blažjimi neželenimi učinki tiamazola so lahko kožni izpuščaji, koprivnica, omotica, bruhanje, artralgijska, parestezije, izguba okusa, nenormalno izpadanje las, mialgija, glavobol, srbenje, nevritis, edemi, pigmentacija kože, zlatenica (5).

Resni neželeni učinki, ki se zelo redko pojavijo pri zdravljenju s tiamazolom, so zavora mielopoeze (agranulocitoza, trombocitopenija), aplastična anemija, medikamentozna zvišana telesna temperatura, lupusu podoben sindrom, hepatitis (zlatenica lahko traja nekaj tednov po prekinitvi zdravljenja), periartritis in hipoprotrombinemija. Nefritis se pojavi zelo redko (5).

Pri zdravljenju s propiltiouracilom se neželeni učinki pojavljajo redko. Pojavi se lahko agranulocitoza in levkopenija, porfirija, hepatotoksičnost, SLE, serumska bolezen, revmatoidni artritis, zelo redko se lahko pojavijo tudi hemolitična anemija, levkemija in diseminirana intravaskularna koagulacija, galaktoreja, ototoksičnost, intersticijski pnevmonitis in spolne motnje (6).

Ker lahko ob zdravljenju s tirostatiki pride do nastanka bolezensko povzročene granulopenije, je potrebno bolnika ob vsakem vročinskem stanju nemudoma napotiti k zdravniku.

4.1.2 Perklorat

Perklorat zavira Na⁺/I⁻ črpalko in s tem blokira delovanje ščitnice. Odmerjanje je peroralno. Terapevtska vrednost perklorata je v primerjavi s tioureleni majhna. V dnevni odmerkih 750 mg se uporablja

predvsem za zdravljenje hipertiroze zaradi obremenitve z jodom. Za zdravljenje bazedovke in blokado ščitnice pred diagnostičnimi nuklearnomedicinskimi postopki se je zaradi možnosti pojava aplastične anemije uporaba perklorata opustila (4).

4.1.3 Ostala zdravila

Pri zdravljenju hipertiroze se uporabljajo tudi druga zdravila ki, čeprav ne delujejo na ščitnico neposredno, vplivajo na zmanjšanje znakov in simptomov hipertiroze: (4)

- zaviralci adrenergičnih receptorjev β (β blokerji): **propranolol**; v perifernih tkivih zavira dejodiniranje L-tiroksina v trijodotironin, vpliva na adrenergične simptome (tahikardijo, aritmijo, tremor, vzburjenje). V odmerkih 20 mg/8 – 12 ur ga uporabljamo v začetni fazi zdravljenja hipertiroze, ko učinek tiourenolov ali radiojoda še ni popolnoma izražen in pri pripravi bolnika na operacijo.
- **Zaviralci kalcijevih kanalčkov** v perifernih tkivih zavirajo dejodiranje tiroksina v trijodotironin

V praksi je poznano tudi zaviralno delovanje **litijevih ionov** na izločanje ščitničnih hormonov. Pri zdravljenju z litijevimi solmi je zato potrebno spremljati nivo ščitničnih hormonov v serumu.

5 Endokrina orbitopatija (EO)

Endokrina orbitopatija je avtoimunska obolenje ekstraokularnih mišic, ki se običajno pojavi skupaj z bazedovko. Osnovni pogoj za uspešno zdravljenje je primarno zdravljenje hipertiroze. Da zavremo avtoimunski proces in s tem zmanjšamo volumen orbitalnih tkiv, izboljšamo kontraktilnost ekstraokularnih mišic in zmanjšamo subjektivne težave, sočasno uvajamo zdravljenje s kortikosteroidi (**prednizolon**). Pri lažjih oblikah zadostuje udarni odmerek, to je 96 mg prednizolona prvi, tretji in peti dan. Pri hujših oblikah se odločamo za podaljšano zdravljenje s kortikosteroidi v začetnem dnevnem odmerku 96 mg prednizolona, ki ga nato znižujemo postopoma v nekaj mesečnem obdobju. Pri najhujših oblikah bolezni lahko zdravimo z udarnimi kratkotrajnimi odmerki prednizolona do 1 g dnevno intravensko.

Zdravljenje s kortikosteroidi lahko kombiniramo z imunosupresivom **ciklosporinom A** ali obsevanjem orbite (dvostrana terapija EO). Možna je tudi kombinacija kortikosteroida, ciklosporina A in obsevanja (trostrana terapija EO) ali operativna dekompresija orbit. V zadnjem času se za zdravljenje endokrine orbitopatije uporablja tudi monoklonsko protitelo **rituksimab**, ki se veže na antigen CD20.

6 Subakutni tiroiditis

Subakutni tiroiditis je virusno vnetje žleze z bolečino v vratu. Blažje oblike bolezni zdravimo z uporabo nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), za zdravljenje hujših bolečin pa uporabljamo kortikosteroid

prednizolon. Začetni dnevni odmerek prednizolona (do 32 mg), postopno znižujemo v nekajtedenski shemi.

7 Obremenitev z jodom

Huda obremenitev z jodom lahko povzroči hipo- ali hipertirozo. V medicini danes pogosto uporabljajo zdravila z visoko vsebnostjo joda, kot je amiodaron, rentgenska kontrastna sredstva, topični antiseptiki, dezinficiens in nekateri ekspektoransi. Če je zdravilo topno v vodi, se jod zelo hitro izloči skozi ledvica (1). Amiodaron je antiaritmik in je strukturno podoben ščitničnim hormonom. Jod predstavlja kar 38% mase molekule amiodarona. Ker se kopiči v maščobnem tkivu, se jod od tam počasi sprošča, zato lahko vrednosti jodida v plazmi ostanejo povišane še 3 - 6 mesecev po aplikaciji zdravila oz. po prenehanju zdravljenja z amiodaronom. Serumska koncentracija jodida se lahko ob zdravljenju z amiodaronom dvigne na >40 kratno vrednost. Amiodaron zavira delovanje dejodinaze, njegovi metaboliti pa delujejo kot šibki antagonisti ščitničnih hormonov. Ima tudi toksičen učinek na tirocite (1,7). Zaradi specifičnih lastnosti in raznolikih učinkov lahko amiodaron povzroča hipertirozo ali hipotirozo. Zdravljenje hipertiroze je težavno. Nujna je prekinitev vnosa amiodarona in zdravljenje s tirostatiki v visokih odmerkih, lahko v kombinaciji s perkloratom. Tirostatiki so zaradi visoke vsebnosti joda v žlezi slabše učinkoviti. Hipotirozo zdravimo z nadomestnim hormonskim zdravljenjem. Pred uvedbo zdravljenja z amiodaronom je indiciran pregled v tirološki ambulanti.

8 Literatura:

1. Hojker S, Zaletel K, Gabešček S. Jod in ščitnica; Zbornik predavanj in praktikum / 13. srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine. Iz prakse za prakso z mednarodno udeležbo, Maribor, 2002.
2. Gaberšček S, Geršak K, Cerar VM, Hojker H, Kornhauser-Cerar L, Meglič-Matoh V, Molnar-Novak H, Novak-Antolič Ž, Pirnat E, Zaletel K. Nosečnost in ščitnica. Zdrav Vestn 2004; 73; 25 – 29.
3. Merck KgaA. Euthyrox®. Summary of product characteristics.
4. Thyroid and antithyroid drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York; McGraw-Hill, 1996.p.1383 – 1409
5. Jadran, Galenski laboratorij d.d. Athyrazol®. Summary of product characteristics.
6. Alkaloid, d.o.o. Propiltiouracil alkaloid 50 mg tablete. Summary of product characteristics.
7. Disorders of the thyroid gland. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed New York: McGraw-Hill; 2005.p.320.